

Koiran idiopaattisessa epilepsiassa LÄÄKEHOITO ON AVAINASEMASSA

Kohtaukset ovat koirien yleisin neurologinen ongelma. Useimmiten taustalla on idiopaattinen epilepsia, jonka tärkein hoitomuoto on lääkehoito. Fenobarbitaali ja kaliumbromidi ovat tavallisimmin käytetyt ensisijaislääkkeet. Saatavilla on myös useita lääkevaihtoehtoja niiden potilaiden hoitoon, joita perinteiset lääkkeet eivät auta.

Idiopaattisen epilepsian taustalla ei ole muuta aivojen sairautta, ja sen epäillään olevan perinnöllinen. Idiopaattisen epilepsian lääkehoito koirilla aloitetaan, kun kohtauksia esiintyy usein (esimerkiksi useammin kuin kerran 2 kuukaudessa), kohtaukset pitkittyvät yli 5 minuutin tai ne esiintyvät ryppäinä (vähintään kaksi kohtausta vuorokaudessa).

Ideaalitalanteessa potilas pysyisi lääkityksellä kohtauksettomana ilman lääkityksen aiheuttamia haittavaikutuksia. Useimmiten lääkityksen avulla ei kuitenkaan päästä kokonaan eroon kohtauksista, ja realistisempi tavoite onkin vähentää kohtausfrekvenssi kohtuulliselle tasolle niin, että lääkityksen mahdolliset haitat ovat siedettäviä.

Yleensä lääkitys pyritään aloittamaan yhdellä lääkkeellä, mikä on yksinkertaisempaa ja helpompaa omista-

jalle ja vähentää myös lääkkeiden yhteis- ja haittavaikutuksia. Jos riittävää hoitovastetta ei saavuteta, nostetaan lääkeannosta, kunnes on saavutettu maksimiannos tai terapeuttinen seerumipitoisuus tai potilaalla esiintyy selviä haittavaikutuksia.

Epilepsialääkkeet koiralla

Fenobarbitaali ja kaliumbromidi ovat yhä suosittuja ensisijaislääkkeitä koirien epilepsian hoidossa huolimatta niiden useista haittavaikutuksista. Uudempien epilepsialääkkeiden käyttöä eläinpuolella rajoittavat muun muassa epäsuopiva farmakokinetiikka (liian nopea eliminaatio), lajieroista johtuva toksisten metaboliittien muodostuminen (kuten lamotrigiinilla) sekä kallis hinta.

Fenobarbitaalia ja kaliumbromidia lukuun ottamatta tutkimustieto epilepsialääkkeiden käytöstä koirille on



vähäistä, ja päätelmät esimerkiksi tehosta perustuvat usein pieniin ja yksittäisiin tutkimuksiin, joiden seuranta-aika voi olla rajallinen. Vähäisemmän käyttökokemuksen vuoksi myös tiedot mahdollisista haittavaikutuksista voivat olla puutteellisia. Näin ollen uudempiä epilepsialääkkeitä koiralle määrätessään eläinlääkäri on syytä perehtyä ihmiskäytössä havaittuihin haittavaikutuksiin. Lisäksi kaikkien epilepsialääkityksellä olevien potilaiden verinäytteet on syytä tutkia säännöllisesti.

Fenobarbitaali, kaliumbromidi ja imepitoiini ovat koiran epilepsian hoidon ensisijaislääkkeitä. Noin 20–30 %:lla idiopaattista epilepsiaa sairastavista koirista ei perinteisten lääkkeiden, fenobarbitaalin ja kaliumbromidin, avulla saavuteta riittävää hoitovastetta ilman merkittäviä haittavaikutuksia.

Fenobarbitaali

Fenobarbitaali sitoutuu GABA_A-reseptoriin pidentäen siihen liittyvän kloridikanavan aukioloaikaa. Tämä johtaa postsynaptisen solukalvon hyperpolarisaatioon, mikä lisää inhibitiota postsynaptisesti. Fenobarbitaalin eliminaation puoliintumisaika on koirilla 37–74 tuntia. Pääosa lääkeaineesta metaboloituu maksassa, mutta noin

kolmasosa erittyy muuttumattomana virtsaan. Fenobarbitaali indusoi pitkäaikaikäkäytössä maksan mikrosomaalisia entsyymejä, jolloin eliminaation puoliintumisaika lyhenee (autoinduktio).

Aloitussannos on 2–3 mg/kg 12 tunnin välein, mutta autoinduktion takia lääkannosta joudutaan usein myöhemmin nostamaan. Terapeuttinen lääkainepitoisuus seerumissa on 15–40 µg/ml, mutta se pyritään pitämään alle 30 µg/ml:n, sillä vakavien maksamuutosten kehittymisen riskin on todettu olevan suurempi pitoisuuden ylittäessä 35 µg/ml. Mikäli hoitovaste on riittämätön, lääkannosta voidaan nostaa, kunnes pitoisuus on 30 µg/ml tai esiintyy selviä haittavaikutuksia.

Fenobarbitaali on yleensä hyvin siedetty lääke terapeuttisilla pitoisuuksilla. Ohimeneviä käytösmuutoksia, kuten sedaatiota ja joskus myös levottomuutta, voi esiintyä parin viikon aikana lääkityksen aloittamisesta, mutta nämä muutokset ovat yleensä ohimeneviä. Polyuriaa, polydipsiaa ja polyfagiaa voidaan myös havaita.

Tavallisimmin verinäytteissä havaittava muutos fenobarbitaalilääkityksellä olevilla koirilla on seerumin AFOS-arvon nousu jopa jo 2 viikon kuluttua lääkityksen aloittamisesta. Myös muut maksa-arvot voivat nousta,



Realistinen tavoite on vähentää kohtausfrekvenssi kohtuulliselle tasolle niin, että lääkityksen mahdolliset haitat ovat siedettäviä.

vaikkei taustalla olekaan välttämättä kliinisesti merkittävä maksasairaus vaan entsyymi-induktio. On tärkeää erottaa toisistaan entsyymi-induktion aiheuttama maksa-arvojen nousu ja mahdollinen maksatoksisuus. Maksatoksisuus voi olla palautuvaa, mikäli se huomataan ajoissa ja fenobarbitaalin antaminen lopetetaan. Tämän vuoksi pitkäaikaista fenobarbitaalilääkitystä saavien potilaiden maksa-arvot ja veren albumiinipitoisuus tulisi tarkastaa 6–12 kuukauden välein. Jos potilaan ALAT-arvo on noussut tai seerumin albumiinitaso laskenut, on syytä tehdä sappihappotesti (Podell 2013).

Pitkäaikaiseen fenobarbitaalilääkitykseen tai fenobarbitaalin ja kaliumbromidin yhdistelmälääkitykseen saattaa liittyä hypertriglyseridemiaa (Kluger ym. 2008). Siksi fenobarbitaalia saavien koirien seerumin triglyseridit kannattaa määrittää kontrollikäyntien yhteydessä, sillä hypertriglyseridemia altistaa haimatulehdukselle. Fenobarbitaalia saavien koirien seerumin tyroksiinin kokonais- ja vapaa pitoisuus voivat olla pieniä, mikä voi johtaa virheelliseen hypotyreoosidiagnoosiin.

Immuunivälitteinen neutropenia, anemia ja trombosytopenia ovat harvinaisia mutta vakavia idiosynkraattisia haittavaikutuksia. Nämä palautuvat verimuutokset havaitaan yleensä 6 kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. Fenobarbitaali voi myös vaikuttaa pinnallisen nekrolyyttisen dermatiitin kehittymiseen.

Kaliumbromidi

Bromidia käytetään yleensä epäorgaanisena suolana, kaliumbromidina. Sen antiepileptisen vaikutuksen uskotaan perustuvan postsynaptisen solukalvon hyperpolarisaatioon. Eliminointi puoliintumisaika on koiralla pitkä, 25–46 vuorokautta, joten vakaan tilan saavutta-

minen vie useita kuukausia. Bromidi ei metaboloitu lainkaan maksassa vaan erittyy muuttumattomana virtsaan. Koska bromidi ja kloridi kilpailevat takaisinimeytymisestä munuaistubuluksissa, suurentunut kloridin saanti ravinnossa lisää bromidin eritystä ja lyhentää sen puoliintumisaikaa.

Aloitussannos on 20 mg/kg kahdesti päivässä tai yhdistelmäterapiassa fenobarbitaalin kanssa 15 mg/kg kahdesti päivässä. Päivän kokonaisannos voidaan antaa myös kerralla. Terapeuttinen lääkeainepitoisuus seerumissa on 1 000–3 000 mg/l, mutta monoterapiassa tavoitepitoisuus on 2 000–3 000 mg/l ja yhdistelmähoi-dossa fenobarbitaalin kanssa 1 000–2 000 mg/l.

Haittavaikutuksena esiintyy tavallisimmin sedaatiota, ataksiaa, polyuriaa, polydipsiaa ja polyfagiaa. Oksentelua voi esiintyä todennäköisesti hypertonisen bromidisuolan aiheuttaman mahalaukun ärsytyksen takia. Tätä voidaan vähentää annostelemalla lääke ruoan mukana ja jakamalla päiväannos kahteen erään. Bromidihoito saattaa altistaa pankreatiitille. Harvinaisempia haittavaikutuksia ovat levottomuus, ihomuutokset sekä pannikuliitti.

Bromidimyrkytys voidaan todeta seerumin lääkeainepitoisuuden ollessa suositusarvojen ylärajoilla tai yläpuolella (yleensä > 3 000 mg/l) sekä annettaessa päiväannos kerralla. Sen oireet ovat vakavimmissa tapauksissa (joita tavataan erittäin harvoin) voimakas tajunnan tason lasku sekä lievemmissä tapauksissa muuttunut käytös, ataksia ja heikkous.

On hyvä muistaa, että yleensä laboratorioiden analyysimenetelmät eivät kykene erottamaan kloridia ja bromidia. Siksi bromidilääkityksellä olevalla potilaalla voidaan virheellisesti todeta suurentunut seerumin kloridipitoisuus.

Imepitoliini

Imepitoliini (aiemmin ELB-138 tai AWD131-138) on rekisteröity koirille idiopaattisen epilepsian aiheuttamien yleistyneiden kohtauksien hoitoon. Se tuli Euroopan markkinoille keväällä 2013.

Imepitoliini voimistaa GABA_A-reseptorivälitteistä inhibitiota sitoutumalla GABA_A-reseptorin bentsodiatsepiinien sitoutumiskohtaan (osittainen agonisti, heikko affiniteetti). Eliminaation puoliintumisaika on 1,5–2 tuntia. Imepitoliini metaboloituu (oksidaatio) merkittävästi ennen eliminaatiota. Suurin osa imepitoliinista ja sen metaboliiteista poistuu ulosteissa eikä virtsassa.

Suosittelava aloitusannos on 10 mg/kg kahdesti päivässä. Mikäli hoitovaste ei ole riittävä, annosta voidaan nostaa viikon seuranta-ajan jälkeen 50–100 % kerrallaan maksimiannokseen 30 mg/kg kahdesti päivässä. Lääkkeen annostelu suhteessa ruokintaan tulee pitää samana, koska biologinen hyötyosuus on suurempi annettaessa lääke paastonneelle koiralle. Tavalisin todettu haittavaikutus on polyfagia etenkin lääkitystä aloitettaessa.

Imepitoliinin vahvuutena ovat fenobarbitaalia ja kaulumbromidia vähäisemmät haittavaikutukset, joskaan tehossa ei päästä aivan perinteisten lääkkeiden tasolle (Löscher ym. 2004, Rieck ym. 2006, Löscher ym. 2013).

Levetirasetaami

Levetirasetaami sitoutuu synapsin vesikkeliproteiiniin ja vaikuttaa siten välittäjäaineiden vapautumiseen synapsiraossa. Metabolia on nopeaa, ja eliminaation puoliintumisaika on 3–6 tuntia. Levetirasetaami poistuu elimistöstä pääasiassa munuaisten kautta. Vaikka levetirasetaami ei metaboloitu maksassa, yhtäaikaisen annostelun fenobarbitaalin kanssa on havaittu lyhentävän levetirasetaamin puoliintumisaajan 1,5–2 tuntiin.

Suositusannos on 20 mg/kg kolmesti päivässä (vaihteluväli 5–30 mg/kg). Koirilla ei ole havaittu kliinistä korrelaatiota käytetyn annoksen, seerumin lääkeainepitoisuuden ja levetirasetaamin tehon välillä, ja koska lääkkeen turvallisuusmarginaali on korkea, pitoisuuden mittaaminen ei ole tarpeen. Levetirasetaami on yleensä hyvin siedetty lääke, ja sedaatio ja ataksia ovat sen tavallisimmat haittavaikutukset etenkin lääkitystä aloitettaessa.

Topiramaatti

Topiramaatilla on useita vaikutusmekanismeja, mutta jännitesäätöisten natriumkanavien salpaaminen on

keskeistä. Eliminaation puoliintumisaika on 2–3,8 tuntia. Topiramaatti poistuu elimistöstä pääasiassa munuaisten kautta.

Suositusannos on 2–10 mg/kg kahdesti tai kolmesti päivässä. Huolimatta lyhyestä puoliintumisajasta kohtauksia ehkäisevä teho saattaa jatkua pidempään, ja siksi kahdesti päivässä annostelemisenkin voi riittää (Kiviranta ym. 2013). Haittavaikutuksena voidaan havaita sedaatiota, ataksiaa ja painon laskua.

Tsonisamidi

Tsonisamidilla on useita vaikutusmekanismeja. Se salpaa jänniteherkkiä natrium- ja kalsiumkanavia ja vaikuttaa GABA-ergiseen hermovälitykseen. Koirilla tsonisamidi imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta ja eliminaation puoliintumisaika on melko pitkä, 15–20 tuntia. Suurin osa lääkeaineesta metaboloituu ensin maksassa ennen erittymistä virtsaan.

Aloitusannos on 5–10 mg/kg kahdesti päivässä. Terapeuttista seerumin lääkeainepitoisuutta ei ole määritetty koirille, ja suuren turvallisuusmarginaalin vuoksi pitoisuuksia ei juuri rutiininomaisesti mitata. Haittavaikutuksena voidaan havaita sedaatiota, ataksiaa ja ruokahalun alenemista. Osalla hoidetuista potilaista todetaan maksaentsyymien nousua. Vakavampana haittavaikutuksena koirilla on raportoitu akuuttia maksatoksisuutta. Lisäksi tsonisamidin käytön yhteydessä on raportoitu munuaisperäistä veren happotason nousua.

Gabapentiini

Gabapentiinin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Sen pääsiallisen vaikutuksen uskotaan kuitenkin johtuvan sen sitoutumisesta jänniteherkkien kalsiumkanavien lisäyksikköön, mikä johtaa eksitatoristen välittäjäaineiden vapautumisen vähenemiseen. Koirilla gabapentiini metaboloituu osittain maksassa (n. 1/3) ennen erittymistä virtsaan. Koiralla gabapentiinin eliminaation puoliintumisaika on 3–4 tuntia.

Suosittelava annos on 10–20 mg/kg kolmesti päivässä. Sedaatio ja ataksia ovat tavallisia haittavaikutuksia, ja niiden vähentämiseksi voidaan aluksi käyttää alhaisempaa annostasoa. Suuren turvallisuusmarginaalin takia seerumin lääkeainepitoisuuksia ei välttämättä tarvitse mitata.

Pregabaliini

Pregabaliini on rakenteellisesti samanlainen kuin gabapentiini. Se sitoutuu samaan reseptoriin hermosolun

jänniteherkkien kalsiumkanavien lisäalayksikköön, mikä vähentää kalsiumin sisäänvirtausta ja siten eksitatoristen välittäjäaineiden vapautumista. Gabapentiiniin verrattuna pregabaliinin affiniteetti kyseiseen reseptoriin on suurempi, ja sillä on suurempi biologinen hyötyosuus ja pidempi eliminaation puoliintumisaika. Puoliintumisaika on koiralla noin 7 tuntia. Lääkeaine erittyy pääasiassa virtsaan.

Suosittelava annos on 3–4 mg/kg kahdesti tai kolmesti päivässä. Hoidon voi haittavaikutusten pienentämiseksi aloittaa annoksella 2 mg/kg kahdesti tai kolmesti päivässä, ja annosta voi nostaa 1 mg/kg viikossa, kunnes saavutetaan haluttu annos ja riittävä hoitovaste. Terauttista seerumin lääkeainepitoisuutta ei ole määriteltä, joten niiden mittaaminen ei ole tarpeen. Tavallisimmat haittavaikutukset ovat sedaatio ja ataksia.

Lakosamidi ja rufinamidi

Lakosamidin ja rufinamidin käytöstä epileptisten kohtauksen hoidossa koirilla ei ole tehty tutkimuksia. ■

Kirjallisuutta

Kiviranta AM, ym. Topiramate as an add-on antiepileptic drug in treating refractory canine idiopathic epilepsy. *J Small Anim Pract* 2013; 54: 512–20.

Kluger EK, ym. Serum triglyceride concentration in dogs with epilepsy treated with phenobarbital or with phenobarbital and bromide. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 233: 1270–7.

Löscher W, ym. Anticonvulsant efficacy of the low-affinity partial benzodiazepine receptor agonist ELB 138 in a dog seizure model and in epileptic dogs with spontaneously recurrent seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 1228–39.

Löscher W, ym. The novel antiepileptic drug imepitoin compares favorably to other GABA-mimetic drugs in a seizure threshold model in mice and dogs. *Pharmacol Res* 2013; 77: 39–46.

Podell M. Antiepileptic drug therapy and monitoring. *Topics in Compan An Med* 2013; 28: 59–66.

Rieck S, ym. Anticonvulsant activity and tolerance of ELB138 in dogs with epilepsy: A clinical pilot study. *Vet J* 2006; 172: 86–95.

Saatavilla on myös useita lääkevaihtoehtoja niiden potilaiden hoitoon, joita perinteiset lääkkeet eivät auta.

